

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 12 JAN 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:	102 41 962.0
Anmeldetag:	10. September 2002
Anmelder/Inhaber:	Prof. Dr. Josef Peter Guggenbichler, München/DE
Bezeichnung:	Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes
IPC:	C 08 J, C 08 G, C 09 D

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 09. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
 Im Auftrag

@schok

BEST AVAILABLE COPY

WEICKMANN & WEICKMANN

Patentanwälte
European Patent Attorneys · European Trademark Attorneys

DIPL.-ING. H. WEICKMANN (bis 31.1.01)
DIPL.-ING. F. A. WEICKMANN
DIPL.-CHEM. B. HUBER
DR.-ING. H. LISKA
DIPL.-PHYS. DR. J. PRECHTEL
DIPL.-CHEM. DR. B. BÖHM
DIPL.-CHEM. DR. W. WEISS
DIPL.-PHYS. DR. J. TIESMEYER
DIPL.-PHYS. DR. M. HERZOG
DIPL.-PHYS. B. RUTTENSPERGER
DIPL.-PHYS. DR.-ING. V. JORDAN
DIPL.-CHEM. DR. M. DEY
DIPL.-FORSTW. DR. J. LACHNIT

Unser Zeichen:
28642P DE/HBCGshwr

Anmelder:
Prof. Dr. Josef Peter Guggenbichler
Bavariaring 15

DE 80336 München

Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes

Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung metallhaltiger antimikrobieller Kunststoffprodukte sowie durch das Verfahren erhältliche Produkte, insbesondere Produkte für den medizinischen Bedarf.

10

Kunststoffgegenstände werden im medizinischen Bereich sehr häufig und für verschiedenste Zwecke verwendet. Problematisch bei der Verwendung von Kunststoffprodukten für medizinische Zwecke ist die leichte Besiedelbarkeit der Kunststoffe mit Keimen. Die Keime setzen sich auf der Kunststoffoberfläche fest und bilden einen "Biofilm". Die Folge der Verwendung eines mit Mikroorganismen besiedelten Kunststoffgegenstandes sind oft Infektionen. Es ist bekannt, dass die Verwendung von Kathetern und Kanülen aus Kunststoffen leicht zu einer Infektion durch Einwanderung von Bakterien führen kann. Besonders gravierend und häufig sind solche Infektionen u.a. bei zentralvenösen

15

Kurz-, Mittel- und Langzeitkathetern sowie im urologischen Bereich, wo Harnröhrenkatheter und Ureterenkatheter routinemäßig verwendet werden und bei ableitenden Ventikelsystemen. So sterben alleine in der Bundesrepublik Deutschland täglich ungefähr 12 bis 15 Patienten infolge von Infektionen, die auf die Verwendung von mikrobiell verunreinigten Kathetern zurückzuführen sind.

25

Bislang wurden zahlreiche Versuche unternommen, die Besiedelung von Kunststoffgegenständen und somit Infektionen zu verhindern. WO87/03495 und WO89/04682 beschreiben die Imprägnierung von medizinischen Vorrichtungen bzw. Implantaten mit Antibiotika. Problematisch bei der Imprägnierung mit Antibiotika ist allerdings die Bildung und Selektion von resistenten Mikroorganismen.

Ein weiterer Ansatz zur Verringerung von Infektionen bei der Verwendung von Kunststoffprodukten ist die Verwendung von Metallen oder Metalllegierungen, z.B. bei Kathetern (DE 40 41 721, DE 27 20 776 und DE 33 02 567). Von besonderer Bedeutung ist hierbei die antimikrobielle
5 Eigenschaft von Silber. Bereits Spuren von Silber und seinen Salzen zeigen eine bakteriostatische und bakterizide Wirkung. US 4 054 139 offenbart einen Katheter, bei dem zur Infektionsprophylaxe ein silberhaltiges, oligodynamisches Material auf innere und äußere Oberflächen appliziert wurde. Allerdings gelang es in den beschriebenen Ansätzen bislang nicht,
10 in jeder Hinsicht, insbesondere bei Beginn der Benutzung zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der Sterilität mit der Imprägnierung von Kunststoffprodukten zu erzielen.

15 Ein Verfahren zur Herstellung von antimikrobiellen Kunststoffkörpern mit verbessertem Langzeitverhalten wird in WO01/09229 beschrieben.

In einer klinischen Prüfung der in WO 01/09229 beschriebenen Katheter konnte eine Reduktion septischer Komplikationen um 88 % gegenüber den durch herkömmliche Katheter verursachten Infektionen beobachtet werden.
20 Das bedeutet, dass im Vergleich zur Verwendung der Kontrollkatheter, wobei 25 Fälle von Sepsis auftraten, die Sepsisfälle auf drei Fälle verringert werden konnten. Somit ist die Wirkung eines nach dem in WO 01/09229 offenbarten Verfahren hergestellten Katheters zwar gegenüber dem bisherigen Stand der Technik deutlich verbessert, aber auch bei der
25 Verwendung der in WO 01/09229 offenbarten Katheter wird eine Besiedelungsrate von 10 % beobachtet, zudem treten auch hier, insbesondere in den ersten Tagen nach der Implantation des Katheters Infektionen an der Eintrittsstelle des Katheters auf.

30 Somit ist es bislang nicht gelungen, eine mikrobielle Verunreinigung von medizinisch verwendeten Kunststoffprodukten, insbesondere von Kathetern in zufriedenstellendem Ausmaß zu verhindern.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist somit die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von Kunststoffprodukten, die eine zufriedenstellende antimikrobielle Wirksamkeit aufweisen.

- 5 Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes, umfassend
- A) Bilden eines Vorprodukts,
 - B) Behandeln von mindestens einem Bestandteil des Vorproduktes mit einem antimikrobiellen Metallkolloid, und
 - 10 C) Zusetzen eines schwerlöslichen Salzes eines antimikrobiellen Metalls.

Überraschenderweise ergibt die Kombination aus einem antimikrobiellen Metallkolloid und einem schwerlöslichen Salz eines antimikrobiellen Metalls eine zufriedenstellende antimikrobielle Wirksamkeit. Neben einer ausreichenden Langzeitwirkung wird mit den erfindungsgemäßen Kunststoffprodukten auch eine deutlich verbesserte Sofortwirkung gegenüber Mikroorganismen erreicht. Insbesondere ist die antimikrobielle Wirksamkeit zu Beginn wesentlich verbessert gegenüber einem Kunststoffprodukt des Standes der Technik, wie beispielsweise in WO 01/09229 beschrieben. So kann im direkten Vergleich der Kunststoffprodukte hergestellt gemäß WO 01/09229 und der erfindungsgemäßen Kunststoffprodukte eine deutlich höhere antimikrobielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Kunststoffprodukte gezeigt werden (vgl. Tabelle 1).

25 Die Kunststoffprodukte gemäß der vorliegenden Erfindung besitzen zudem keine erhöhte Cytotoxizität gegenüber Produkten des Standes der Technik, ein weiterer Vorteil ist es, dass bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Kunststoffprodukte keine Thrombogenität beobachtet wird.

Antimikrobielle Kunststoffprodukte im Sinne der Erfindung sind Produkte, die eine Wirksamkeit gegen Mikroorganismen aufweisen, insbesondere gegen Bakterien oder/und Pilze. Dabei kann es sich sowohl um eine bakteriostatische Wirkung als auch um eine bakterizide Wirkung handeln.

5

Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann prinzipiell jedes beliebige antimikrobielle Kunststoffprodukt hergestellt werden, bevorzugt werden Produkte hergestellt, die im medizinischen Bereich Verwendung finden. Dabei kann es sich beispielsweise um Katheter, Schläuche, Tuben, insbesondere endotracheale Tuben, in der Urologie verwendete Gegenstände, Knochenzement, bevorzugt Knochenzement, der aus Methylacrylat besteht, Goretexgewebe, Zahnbürsten, Silikonkunststoffe, Kunststofffolien, Textilien, beispielsweise zur Herstellung von Berufskleidung, Windeln oder/und Teile davon handeln. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Katheter hergestellt.

10

15

Als Ausgangsmaterialien zur Herstellung der erfindungsgemäßen antimikrobiellen Kunststoffprodukte können beliebige polymere Verbindungen eingesetzt werden, die im medizinischen Bereich üblicherweise Verwendung finden. Bevorzugte Polymere sind z.B. Polyurethane, Polyethylen, Polypropylen, vernetzte Polysiloxane, Polymere auf (Meth)acrylat-Basis, Cellulose und Cellulose-Derivate, Polycarbonate, ABS, Tetrafluorethylenpolymere, Polyethylenterephthalate sowie die entsprechenden Copolymeren. Besonders bevorzugt werden Polyurethan, Polyethylen und Polypropylen sowie Polyethylen/Polypropylen-Copolymeren verwendet, am meisten bevorzugt ist Polyurethan.

20

25

30

Neben einem oder mehreren polymeren Materialien kann das Vorprodukt weitere Additive umfassen. Additive können beispielsweise anorganische oder organische Substanzen sein. Das Vorprodukt kann alle anorganischen als auch organischen Substanzen umfassen, die inert und medizinisch

unbedenklich sind, so wie beispielsweise Bariumsulfat, Calciumsulfat, Strontiumsulfat, Titandioxid, Aluminiumoxid, Siliciumdioxid, Zeolith, Calciumfluorid (CaF_2), Glimmer, Talk, pyogene Kieselsäure, Calciumhydroxylapatit, Kaolin oder/und Mikrocellulose. Eine bevorzugt
5 verwendete anorganische Substanz ist Bariumsulfat, welches gleichzeitig als Röntgenkontrastmittel für besondere Anwendungsformen eingesetzt werden kann.

Im erfindungsgemäßen Verfahren werden ein oder mehrere Bestandteile des Vorproduktes mit einem Metallkolloid behandelt. Hierbei können ein oder mehrere polymere Materialien oder/und ein oder mehrere anorganische bzw. organische Teilchen mit dem Metallkolloid behandelt werden. Die Trägermaterialien für das Metallkolloid können im Vorprodukt in einer Menge von etwa 5 bis 50 Gew.-% vorliegen. Wenn Bariumsulfat als
15 Trägermaterial eingesetzt wird, liegt es gebräuchlicherweise in einer Menge von etwa 5 bis 30 Gew.-% vor, besonders bevorzugt in einer Menge von etwa 20 Gew.-%. Bei der Verwendung von Siliciumdioxid als Trägermaterial liegt dieses in einer Menge von etwa 30 bis 50 Gew.-%, bevorzugt etwa 40 Gew.-% vor.

20 Das Metallkolloid, mit dem ein oder mehrere Bestandteile des Vorprodukts behandelt werden, wird geeigneterweise durch Reduktion von Metallsalzlösungen hergestellt. Bei der Verwendung von Silber wird dieses beispielsweise als ammonialkalische Silbernitratlösung mit einem
25 Reduktionsmittel versetzt. Zur Stabilisierung des entstehenden Metallkoloids können zusätzlich Schutzstoffe wie Gelatine, Kieselsäure, Stärke, Dextrin, Gummi Arabicum, Polyvinylalkohol oder Komplexbildner wie Ethyldiamintetraessigsäure eingesetzt werden. Geeignete Reduktionsmittel sind beispielsweise Aldehyde (z.B. Acetaldehyd), Aldosen
30 (z.B. Glucose), Chinone (z.B. Hydrochinon), anorganische komplexe Hydride (Natrium- oder Kaliumboranat), reduzierende

Stickstoffverbindungen (z.B. Hydrazin, Polyethylenimin), Ascorbinsäure, Weinsäure sowie Zitronensäure.

5 Wenn Bariumsulfat als Trägermaterial verwendet wird, kann durch Variation der Reduktionsmittel sowie Variation oder Weglassen der Stabilisatoren zudem die Färbung des beschichteten Bariumsulfats gesteuert werden.

10 Für das erfindungsgemäße Verfahren sind alle antimikrobiell wirkenden Metalle, so wie beispielsweise Silber, Kupfer, Gold, Zink oder Cer sowie Gemische davon geeignet. Besonders bevorzugt ist Silber, welches eine hohe antimikrobielle Wirksamkeit aufweist. Weiterhin wird bevorzugt Kupfer verwendet, wodurch vorteilhafterweise auch eine Wirksamkeit gegenüber Pilzen erreicht wird.

15 Die Menge des Metallkolloids beträgt vorteilhafterweise etwa 0,1 bis 10, bevorzugt etwa 0,5 bis 5 Gew.-%.

20 Das Aufbringen des Metallkolloids auf einen oder mehrere Bestandteile des Vorprodukts kann entweder in einem Schritt erfolgen oder kann von einer Trocknung gefolgt werden und mehrmals wiederholt werden. Mit beiden Methoden kann eine sehr hohe Metallkonzentration erreicht werden. Durch Variation der Reduktionsmittel sowie Variation oder Weglassen der Stabilisatoren kann die Partikelgröße des Metalls gesteuert werden. Wenn 25 Silber als Metallkolloid verwendet wird, liegt die bevorzugte Teilchengröße im Bereich von 10 bis 50 nm. Silber dieser Teilchengröße wird als Nanosilber bezeichnet.

30 Die Menge des Metallkolloids wird so gewählt, dass ein ausreichender Teil der Oberfläche des Kunststoffproduktes aus Metallteilchen besteht, um eine antimikrobielle Wirksamkeit zu erreichen.

Erfindungsgemäß wird dem Vorprodukt weiterhin ein schwerlösliches Salz eines antimikrobiellen Metalls zugesetzt. Hierbei handelt es sich bevorzugt um ein schwerlösliches Silbersalz, Zinksalz, Kupfersalz, Cersalz, Platinsalz oder/und Goldsalz sowie Gemische davon. Besonders bevorzugt wird ein schwerlösliches Silbersalz, insbesondere Silbersulfat, verwendet. Grundsätzlich sind alle schwerlöslichen Salze antimikrobiell wirksamer Metalle geeignet, die gegenüber Lichteinwirkung beständig und physiologisch unbedenklich sind. Die Menge des verwendeten Metallsalzes kann von 0,1 bis 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht des Vorproduktes betragen, bevorzugt von 0,5 bis 1 Gew.-%.

Nach dem Mischen der zumindest teilweise mit einem Metallkolloid behandelten Bestandteile des Vorproduktes mit dem schwerlöslichen Metallsalz wird das erhaltene Gemisch weiterverarbeitet, um ein Kunststoffprodukt zu erhalten. Dies kann beispielsweise durch Extrudieren, Spritzgießen, Mischen, Kneten oder (Heiß-)Pressen erfolgen. Bevorzugte Formungsverfahren sind Extrudieren sowie Spritzgießen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Kunststoffprodukte, die durch das erfindungsgemäße Verfahren erhältlich sind. Bevorzugt handelt es sich um Kunststoffprodukte, die im medizinischen Bereich Verwendung finden. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden durch das erfindungsgemäße Verfahren Katheter hergestellt.

Im Folgenden werden bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens beschrieben.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden als polymeres Material Polyurethanpellets mit einer Größe von etwa 1 mm³ verwendet. Ein weiterer Bestandteil des Vorprodukts ist Bariumsulfat, welches als Trägermaterial fungiert. Auf dem Bariumsulfat sind etwa 3 bis 10 Gew.-%,

gegebenenfalls auch mehr Nanosilber abgeschieden. Außerdem umfasst das Vorprodukt etwa 0,5 bis 1 Gew.-% Silbersulfat. Die Bestandteile des Vorproduktes werden gemischt, die weitere Verarbeitung kann durch Extrudieren erfolgen.

5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird als Metallsalz eine Kombination aus Silber und Kupfer in einem Silber/Kupfer-Verhältnis von etwa 2:1 verwendet. Diese Kombination besitzt vorteilhafterweise auch eine zufriedenstellende mikrobielle Wirksamkeit gegenüber Pilzen.

10

Die Erfahrung wird weiterhin durch die nachfolgenden Figuren und Beispiele veranschaulicht.

15 Die Figuren 1 bis 3 zeigen Ergebnisse von Versuchen zur antimikrobiellen Wirksamkeit. Als Mikroorganismus wurde jeweils Staphylokokkus epidermidis ATCC 14 990 mit einer Ausgangskeimzahl von 5×10^7 CFU/ml verwendet.

20 In dem in Figur 1 gezeigten Versuchsansatz wurden 0,8 % Nanosilber und 0,5 % Silbersulfat verwendet.

25 In dem in Figur 2 gezeigten Versuchsansatz wurden 0,8 % Nanosilber und 1,0 % Silbersulfat eingesetzt.

Figur 3 zeigt einen Versuchsansatz, worin 0,8 % Nanosilber und kein zusätzliches Silbersulfat eingesetzt wurde.

Beispiele:

Vergleichsbeispiel 1: Handelsüblicher Kunststoff gemäß WO 01/09299

A: Herstellung eines Silberkolloids

In 100 ml destilliertem Wasser werden 1,0 g (5,88 mmol) AgNO₃ p.a. gelöst, die Lösung wird mit 1,0 ml (14,71 mmol) 25 %-igem NH₃-Wasser versetzt. Zu dieser Lösung wird zur Darstellung des Silberkolloids bei 40 °C über einen Zeitraum von 30 Minuten langsam eine Lösung aus 258,7 mg (5,88 mmol, 330 µl) Acetaldehyd in 50 ml aqua dest. getropft.

B: Beschichtung von Polyurethanpellets

10 Minuten nach dem Beenden des Zutropfens, wie in Beispiel 1 beschrieben, werden ca. 50 g Polyurethanpellets aus Tecothane TT-1085A zugesetzt und zur Beschichtung mit kolloidalem Silber zunächst für 2 Stunden bei 40 °C und anschließend für 3 Stunden bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Das Silberkolloid wird durch rasche Filtration über einen Faltenfilter mit geeigneter Porengröße abgetrennt, die Pellets werden noch einmal mit dem Filtrat nachgewaschen und die noch feuchten Pellets werden in eine Abdampfschale überführt. Nach dem Entfernen überschüssiger nicht am Polymer haftender Silberkolloidlösung erfolgt eine Trocknung für 10 Stunden bei 70 °C.

Beispiel 2: Kunststoff mit verbesserter antimikrobieller Wirksamkeit.

A: Adsorption von kolloidalem Silber an Bariumsulfat

In 360 ml destilliertem Wasser werden bei 50 °C nacheinander gelöst: 0,6 g Gelatine und 6,0 g AgNO₃. Die Lösung wird mit 7,8 ml 25 %-iger wässriger Ammoniaklösung versetzt. Unter kräftigem Rühren wird bei 50 °C langsam eine Lösung aus 3,18 g wasserfreier Glucose, in 120 ml destilliertem Wasser gelöst, zudosiert. Wenn etwa die Hälfte der Glucosemenge zugetropft wurde, werden in das bereits gebildete Silberkolloid unter starkem Rühren 100 g Bariumsulfat eingetragen, und die

Glucosedosierung wird fortgesetzt. Nach Beendigung der Glucosezugabe wird die Suspension noch für weitere 2 Stunden zunächst bei 50 °C und danach noch 3 Stunden bei 70 °C turbiniert.

- 5 Anschließend wird der Feststoff durch Filtration oder Zentrifugation von der Flüssigkeit getrennt. Der Feststoff wird mehrfach bis zur Elektrolytfreiheit mit Reinstwasser gewaschen, filtriert, bei 70 °C bis 80 °C getrocknet und fein zerkleinert.

10 **B: Zumischen von Silbersulfat**

Dem getrockneten und zerkleinerten Bariumsulfat werden 2,5 Gew.-% bzw. 5 Gew.-% fein aufgemahlenes Silbersulfat zugefügt und intensiv vermischt.

15 **C: Mischen der einzelnen Bestandteile**

- 20 Gew.-% des beschichteten Bariumsulaft/Silbersulfatgemisches werden mit 77,6 Gew.-% Polyurethanpellets und 2,4 Gew.-% eines weiteren, anorganischen unbeschichteten Materials, z.B. Titandioxid, gründlich gemischt und das Gemisch wird einer weiteren Bearbeitung, z.B. einer Extrusion unterzogen.

- 25 Werden in Schritt B 2,5 Gew.-% Silbersulfat zugesetzt, erhält man den in Tabelle 1 unter A aufgeführten Kunststoff, werden in Schritt B 5 Gew.-% Silbersulfat zugegeben, wird der in Tabelle 1 unter B aufgeführte Kunststoff erhalten.

Beispiel 3: Kunststoff mit verbesserter antimikrobieller Wirksamkeit

A: Adsorption von kolloidalem Silber an Bariumsulfat

- 30 In 1080 ml destilliertem Wasser werden bei 50 °C 18 g AgNO₃ gelöst und 200 g Bariumsulfat zugesetzt. Die Suspension wird für ca. 20 Minuten kräftig gerührt und danach mit 23,4 ml einer 25 %-igen wässrigen Ammoniaklösung versetzt.

Unter ständigem Rühren werden bei gleichbleibender Temperatur 9,6 g wasserfreie Glucose in 360 ml gelöst langsam zugetropft. Nach Beendigung der Glucosetropfenzugabe wird analog Beispiel 2A bis zur Mahlung des getrockneten Bariumsulfates weiterverfahren.

5

B: Zumischen von Silbersulfat

Die Zumischung von Silbersulfat erfolgt analog Beispiel 2 B.

C: Mischen der einzelnen Bestandteile

Analog Beispiel 2 wird das mit Silbersulfat vermischt Bariumsulfat mit den anderen Bestandteilen gemischt und weiterverarbeitet.

Beispiel 4: Bestimmung der antimikrobiellen Wirksamkeit

Zur Bestimmung der antimikrobiellen Wirksamkeit der erfundungsgemäßen Kunststoffe wurden Proben der entsprechenden Kunststoffe mit einer verschieden Keime enthaltenden Trypcase-Soy-Broth-Nährösung bei 37 °C inkubiert.

Verwendete Mikroorganismen:

20

Staphylokokkus epidermidis (S. epidermidis) ATCC 14 990,
S. epidermidis, frisches klinisches Isolat von einem Patienten mit
einer Katheter-assoziierten Sepsis,

25

Staphylokokkus aureus (S. aureus) ATCC 25923,
Escherichia coli (E.coli), frisches klinisches Isolat von einem
Patienten mit einer Katheter-assoziierten Sepsis,

Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa), frisches klinisches Isolat
von einem Patienten mit einer Katheter-assoziierten Sepsis.

30

Die Keimzahl wurde entweder auf 5×10^7 colony forming units (CFU)/ml
(entspricht bei Staphylokokken einer OD von 0,30 bei 457 nm, bei P.
aeruginosa und E. coli einer OD von 0,65) oder 10^9 CFU/ml (OD 0,65 für

Staphylokokken bei 475 nm, 1,2 für P. aeruginosa und E. coli) im Fotometer eingestellt. Parallel wurde eine Bestimmung der CFU/ml durch Serienverdünnung auf Agarplatten durchgeführt und die durch fotometrische Messung ermittelten Keimzahlen bestätigt.

5

Kunststoffmaterialien:

Es wurde Polyurethan (Tecoflex) verwendet, ein Material, aus dem praktisch alle implantierbaren zentralvenösen Katheter gefertigt werden. Dieses wurde mit Nanosilber (Partikelgröße 3 bis 5 nm) in einer Menge von 10 0,8 bzw. 1,3 Gew.-% und unterschiedlichen Konzentrationen von Silbersulfat (0,25, 0,5, 0,75 und 1,0 %) coextrudiert. Es wurden Stränge mit einem Außendurchmesser von 1,6 mm gefertigt. Davon wurden Pellets von jeweils 1 mm Länge abgeschnitten, 10 Pellets ergeben eine Oberfläche von etwa 1 cm² bzw. 50 Pellets ergeben eine Oberfläche von 5 cm².

15

Testmethode:

Die Kunststoffstückchen (entweder mit einer Oberfläche von 1 cm² oder 5 cm⁵) wurden in eine Suspension mit entweder 5×10^7 CFU/ml oder 10^9 CFU/ml der oben beschriebenen Keime in physiologischer Kochsalzlösung eingebbracht. Die Eprouvetten wurden mit einer Geschwindigkeit von 20 120 Rotationen/Minute geschüttelt. Zu Beginn der Untersuchung (Ausgangskeimzahl) und nach 6, 12, (18), 24, 36 und (48) Stunden wurde jeweils 1 Öse (2 µl) entnommen und auf eine Agarplatte (Müller Hinton Agar) ausgestrichen. Die Platten wurden bei 37 °C für 24 Stunden 25 bebrütet. Anschließend wurde die Keimzahl auf der Agarplatte durch Zählung der Kolonien bestimmt.

Alle Versuche wurden dreifach wiederholt, die folgenden Daten stellen jeweils die Mittelwerte der drei korrespondierenden Versuchsansätze dar.

30

Ergebnisse:

In der folgenden Tabelle 1 sind die ermittelten Kolonienzahlen des Testversuchs, die mit S. epidermidis ATCC 14 990 erhalten wurden,
aufgelistet.

Tabelle 1

A 0,8 % Nanosilber, 0,5 % Silbersulfat,

<u>Zeit in Stunden</u>	<u>0</u>	<u>6</u>	<u>12</u>	<u>24</u>	<u>36</u>	<u>48</u>
5×10^7 CFU/ml						
1 cm ² *	5×10^7	2×10^3	10^3	0	0	-
5 cm ²	5×10^7	10^3	0	0	0	-
10^9 CFU						
1 cm ²	10^9	10^7	0	0	0	-
5 cm ²	10^9	10^5	0	0	0	-

B 0,8 % Nanosilber, 1,0 % Silbersulfat

<u>Zeit in Stunden</u>	<u>0</u>	<u>6</u>	<u>12</u>	<u>24</u>	<u>36</u>	<u>48</u>
5×10^7 CFU/ml						
1 cm ²	5×10^7	10^4	0	0	0	-
5 cm ²	5×10^7	10^3	0	0	0	-
10^9 CFU						
1 cm ²	10^9	10^6	10^2	0	0	-
5 cm ² **	10^9	10^4	0	0	0	-

C 0,8 Nanosilber (handesüblicher Kunststoff gemäß WO 01/09229;
Fa. Medex)

<u>Zeit in Stunden</u>	<u>0</u>	<u>6</u>	<u>12</u>	<u>24</u>	<u>36</u>	<u>48</u>
5×10^7 CFU/ml						
1 cm ²	5×10^7	10^7	10^6	10^4	10^3	0
5 cm ²	5×10^7	10^6	10^6	10^3	10^2	0
10^9 CFU						
1 cm ²	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9	10^{8+}
5 cm ² ***	10^9	10^9	10^9	10^9	10^9	10^{6+}

* schwaches Wachstum der Kolonien nach 48 Stunden Bebrütung

- * in Figur 1 abgebildet
- ** in Figur 2 abgebildet
- *** in Figur 3 abgebildet

5

Ein entsprechendes Wachstumsverhalten zeigten auch der Wildstamm von S. epidermidis, S. aureus ATCC 25923 sowie E. coli und P. aeruginosa. Die Testversuche zeigten, dass die Zugabe von Silbersulfat die sofortige antimikrobielle Wirksamkeit deutlich steigert (Vergleich von A oder B gegenüber C). Die Steigerung der Wirksamkeit durch Zugabe von Silbersulfat ist dosisabhängig, jedoch kann bereits bei der Zugabe von 0,5 % Silbersulfat eine Wirksamkeit beobachtet werden. Der erfindungsgemäße Kunststoff zeigt eine deutlich verbesserte antimikrobielle Wirksamkeit im Vergleich zu einem Kunststoff, der lediglich Nanosilber enthält (Ansatz C). Bei dem getesteten Kunststoff des Standes der Technik (gemäß WO 01/09229) kann bei einer Ausgangskeimzahl von 5×10^7 CFU/ml erst nach 48 Stunden eine Sterilität beobachtet werden. Bei einer Ausgangskeimzahl von 10^9 CFU/ml tritt selbst nach 48 Stunden noch ein schwaches Wachstum der Kolonien auf.

10
15
20

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines antimikrobiellen Kunststoffproduktes, umfassend
 - A) Bilden eines Vorprodukts,
 - B) Behandeln von mindestens einem Bestandteil des Vorproduktes mit einem antimikrobiellen Metallkolloid, und
 - C) Zusetzen eines schwerlöslichen Salzes eines antimikrobiellen Metalls.
2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
dass das schwerlösliche Metallsalz ausgewählt ist aus der Gruppe,
bestehend aus Silbersalzen, Zinksalzen, Kupfersalzen, Cersalzen,
Platinsalzen oder/und Goldsalzen.
3. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallsalz Silbersulfat umfasst.
4. Verfahren nach Anspruch 3,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Silbersulfat in einer Menge von 0,5 bis 1,0 Gew.-%
bezogen auf das Gesamtgewicht des Vorprodukts vorliegt.
5. Verfahren nach Anspruch 2,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallsalz in einem Silber/Kupfer-Verhältnis von etwa 2:1
vorliegt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Vorprodukt ein oder mehrere polymere Materialien umfasst.

7. Verfahren nach Anspruch 6,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Vorprodukt Polyurethan umfasst.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Vorprodukt weitere Additive umfasst.

9. Verfahren nach Anspruch 8,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Additive anorganische oder organische Teilchen umfassen.

10. Verfahren nach Anspruch 9,

dadurch gekennzeichnet,

dass die anorganischen oder/und organischen Teilchen ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Bariumsulfat, Calciumsulfat, Strontiumsulfat, Titandioxid, Aluminiumoxid, Siliciumdioxid, Zeolith, Calciumfluorid (CaF_2), Glimmer, Talk, pyrogene Kieselsäure, Calciumhydroxyapatit, Kaolin oder/und Mikrocellulose.

11. Verfahren nach Anspruch 10,

dadurch gekennzeichnet,

dass die anorganischen Teilchen Bariumsulfat oder/und pyrogene Kieselsäure umfassen.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11,

dadurch gekennzeichnet,

dass polymere Materialien und anorganische Teilchen mit einem Metallkolloid behandelt werden.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
dass anorganische Teilchen mit einem Metallkolloid behandelt
werden.
- 5
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Metallkolloid kolloidales Silber umfasst.
- 10
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass das Gemisch aus behandeltem Vorprodukt und
schwerlöslichem Metallsalz durch Extrudieren, Spritzgießen,
Mischen, Kneten oder (Heiß-) Pressen geformt wird.
- 15
16. Kunststoffprodukte, erhältlich nach einem der Ansprüche 1 bis 15.
17. Kunststoffprodukt nach Anspruch 16 in Form eines Katheters.

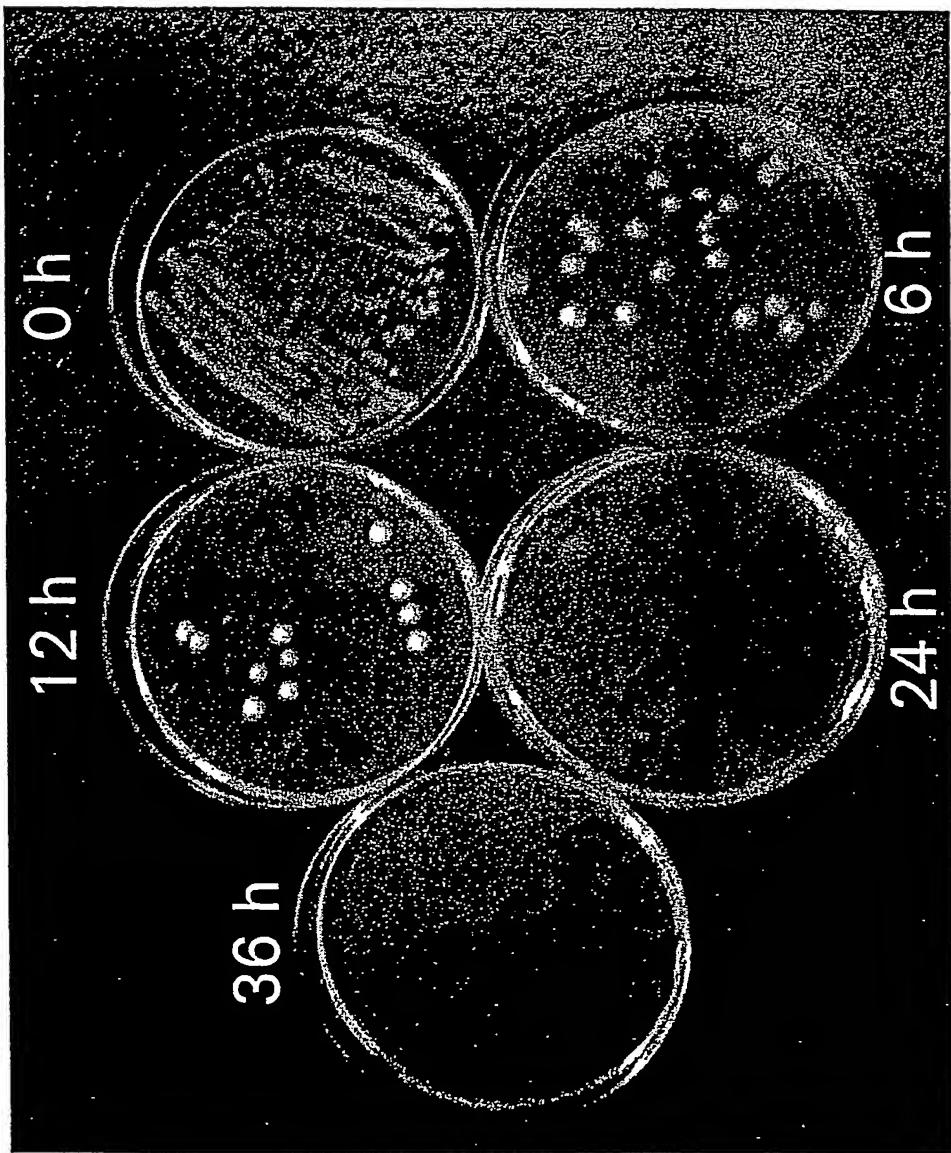
Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von metallhaltigen antimikrobiellen Kunststoffprodukten sowie durch das Verfahren erhältliche Kunststoffprodukte, insbesondere Kunststoffprodukte für den medizinischen Bedarf.

10

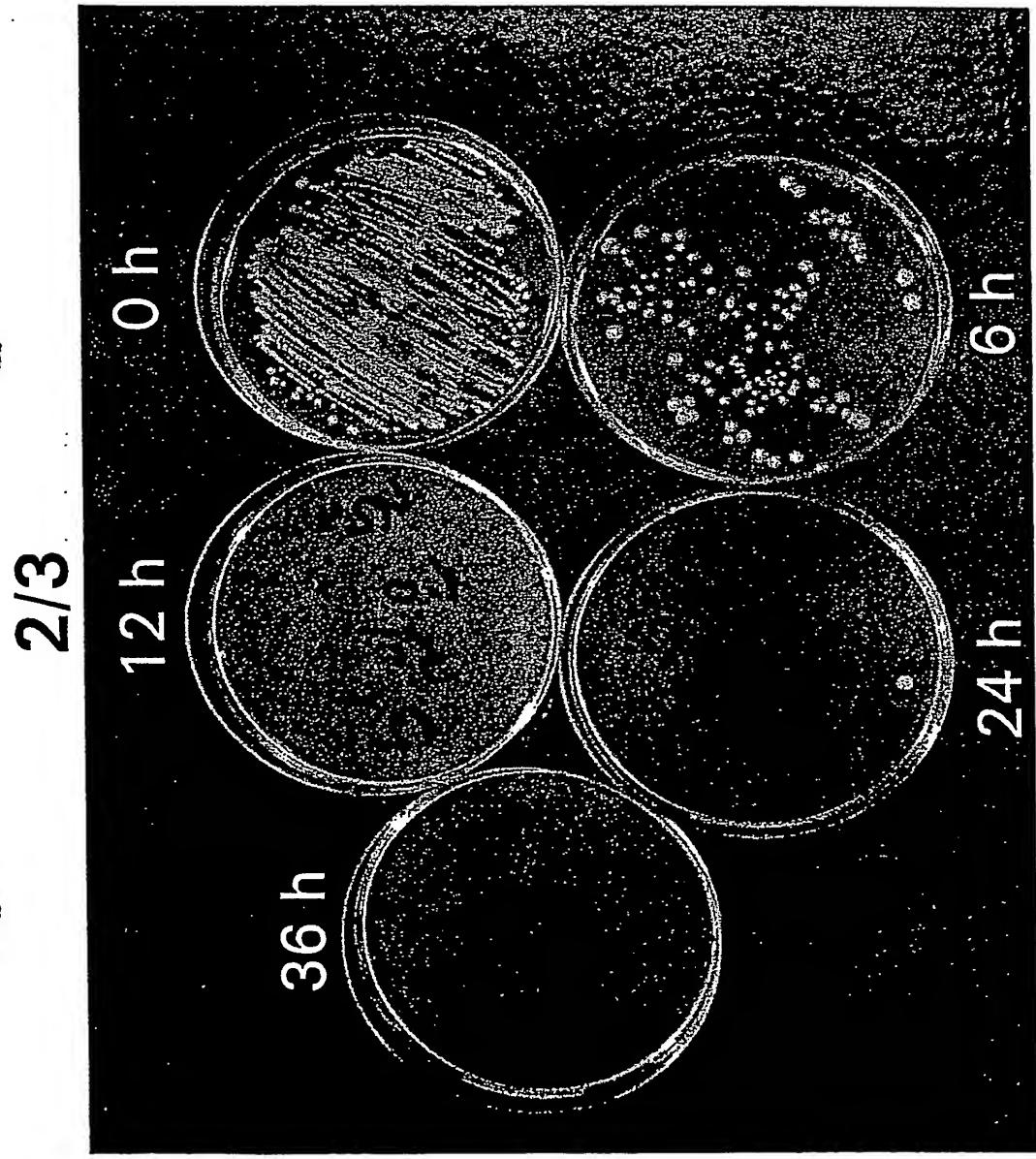
wr/ANM/28642PDE 10.09.2002

1/3

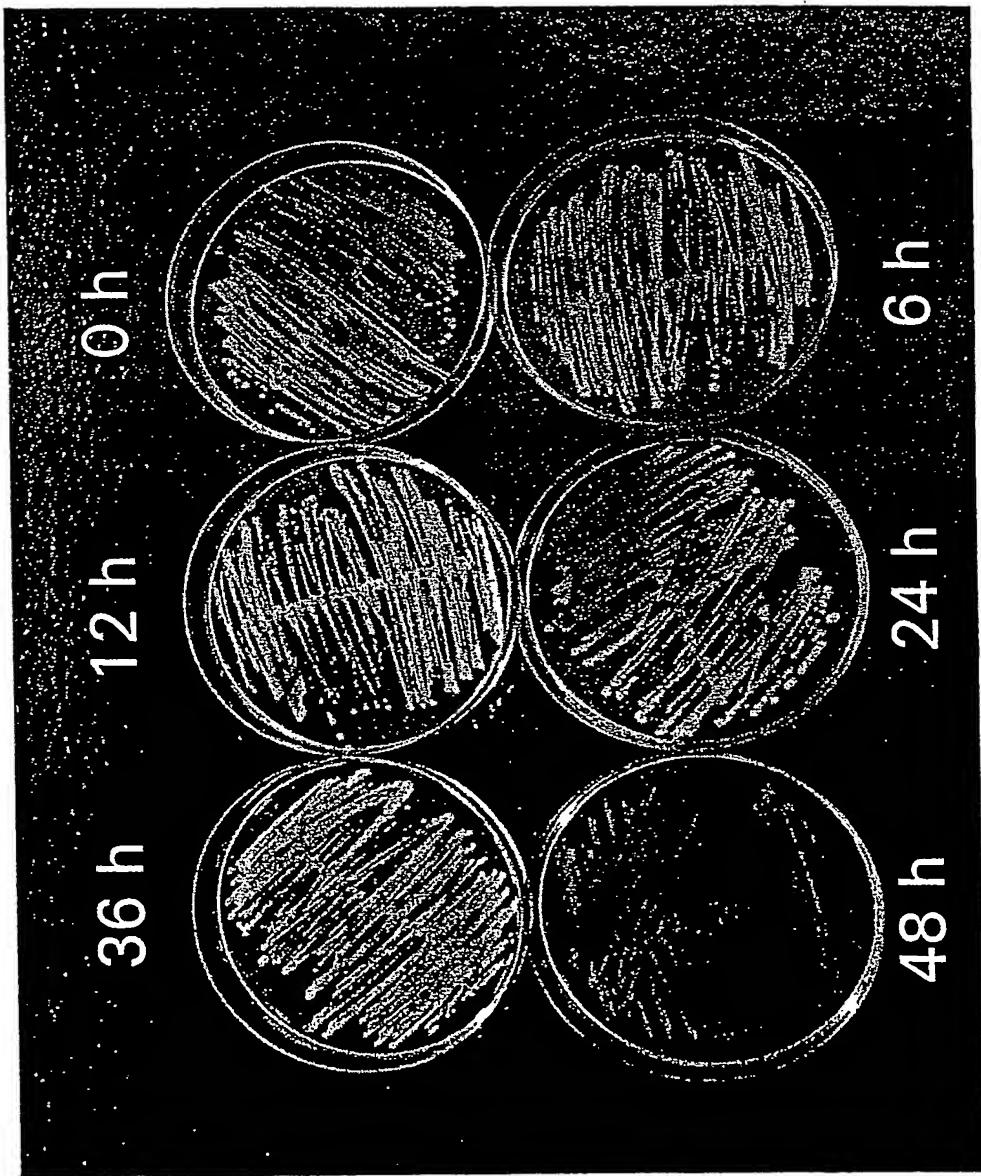


Figur 1

Figur 2



3/3



Figur 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.